(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112521298 A
(43)申请公布日 2021.03.19

(21)申请号 201910878107.9

(22)申请日 2019.09.17

(71)申请人 鲁南制药集团股份有限公司
地址 276006 山东省临沂市红旗路209号

(72)发明人 张贵民 朱安国 王洪刚

(51)Int.Cl.
C07C 231/10(2006.01)
C07C 237/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54)发明名称

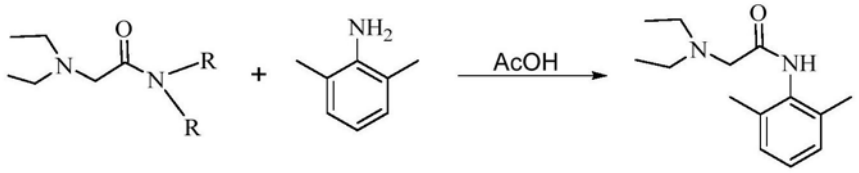
一种利多卡因的合成方法

(57)摘要

本发明属于药物化学的技术领域，提供一种利多卡因的合成方法，本方法以2,6-二甲基苯胺为原料，与2-(二乙胺基)-N,N-二烷基乙酰胺类化合物III在酸催化下反应，经过酸溶碱析等处理得到利多卡因；该方法反应条件简单、原料利用度高、产品收率高、纯度高，对环境污染小，适于工业化生产。

CN 112521298 A

1.一种利多卡因的合成方法，其特征在于，包括如下步骤：将化合物Ⅲ与化合物Ⅱ2,6-二甲基苯胺反应得化合物I利多卡因；反应式如下：



III　　II　　I ，

其中R为甲基、乙基、正丙基、异丙基中的一种。

2.根据权利要求1所述的合成方法，其特征在于，具体包括以下步骤：将化合物Ⅲ、化合物Ⅱ2,6-二甲基苯胺、冰醋酸加入到苯系反应溶剂中，控温反应，反应结束，冷却，加入与苯系反应溶剂等体积的水，用盐酸溶液调节pH值，分出水层，有机层用等体积的盐酸溶液重新萃取，合并水层，水层用氢氧化钠溶液调节pH值，降温搅拌析晶，抽滤，滤饼水洗至中性，干燥，得利多卡因。

3.根据权利要求1或2所述的合成方法，其特征在于，所述化合物Ⅲ与2,6-二甲基苯胺投料摩尔比为1.0:1.1～1.3。

4.根据权利要求2所述的合成方法，其特征在于，所述2,6-二甲基苯胺与冰醋酸投料摩尔比为1.0:1.5～2.5。

5.根据权利要求2所述的合成方法，其特征在于，所述苯系反应溶剂为苯、甲苯、氯苯、二甲苯中的一种或其组合。

6.根据权利要求2所述的合成方法，其特征在于，所述反应温度为50℃～反应液达到回流状态的温度。

7.根据权利要求2所述的合成方法，其特征在于，所述用盐酸溶液调节pH值为1～3。

8.根据权利要求2所述的合成方法，其特征在于，所述水层用氢氧化钠溶液调节pH值为9～10。

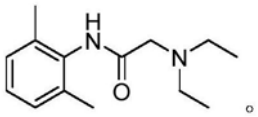
一种利多卡因的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域，具体涉及一种利多卡因的合成方法。

背景技术

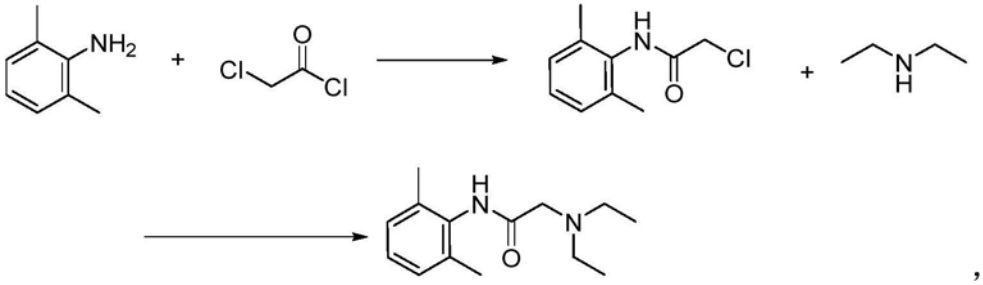
[0002] 利多卡因(Lidocaine)，化学名为N-二乙氨基乙酰基-2,6-二甲基苯胺，利多卡因是一种经多年临床应用的麻醉剂，于1934年由Lofgren首先合成，并用作局部麻醉剂。50年代开始用于治疗手术过程中出现的室性心律失常。由于此药具有安全有效、作用快、消失快等优点，目前已广泛用于治疗各种原因所引起的室性心律失常。此外，本品做为酰胺类局麻药及抗心律失常药，其麻醉作用比普鲁卡因强2倍。其化学结构如下所示：

[0003] 

[0004] 目前国内外对利多卡因的研究主要集中在制剂方面，如盐酸利多卡因注射液、复方利多卡因乳膏、利多卡因凝胶等。

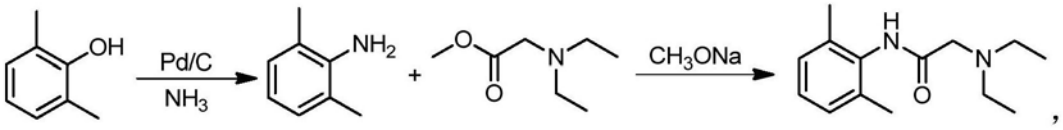
[0005] 目前报道的关于利多卡因的合成工艺主要有以下几种：

[0006] 1)合成路线1由杨瑞云等(杨瑞云，银小玲，梁敏，利多卡因合成的微型实验研究，广东化工，2010年5期)提供，报道了一种合成路线如下：

[0007] 

[0008] 此合成路线为利多卡因合成的传统工艺方法，采用冰醋酸做溶剂、醋酸钠为碱性催化剂，将2,6-二甲基苯胺与氯乙酰氯进行酰化反应，从而制得中间体氯乙酰-2,6-二甲基苯胺，然后，采用甲苯做溶剂，使中间体氯乙酰-2,6-二甲基苯胺与二乙胺回流反应，进行N的烃基化反应，生成利多卡因。但是，上述传统方法的收率较低，成本较高，且反应过程中使用混酸会对环境造成不良影响。

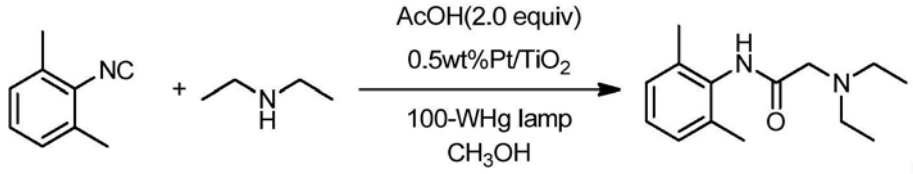
[0009] 2)合成路线2专利文献CN105294477A公开了一种盐酸利多卡因的制备方法；文献(屠世忠，周克亮，合成利多卡因的新方法，医药工业，1980年10期)公开了合成利多卡因的新方法；上述资料中公开的合成路线如下：

[0010] 

[0011] 此路线采用2,6-二甲基苯酚为原料，采用Pd/C为主催化剂高温下用氨水进行液相氨化得到2,6-二甲基苯胺；再采用甲醇钠、2,6-二甲基苯胺和N,N-二乙氨基乙酸甲酯为原

料，90～95℃下反应，蒸馏去除甲醇，反应结束后加入二氯乙烷萃取，水洗，再用盐酸调节pH，活性炭回流后过滤，滤液浓缩后冷却干燥得到粗品。或者用石油醚萃取，再用油浴(150～180℃)加热，真空减压蒸出未反应的2,6-二甲基苯胺和N,N-二乙氨基乙酸甲酯，得到利多卡因粗品；此路线以Pd/C为主催化剂，价格较高，操作较多，不易进行。

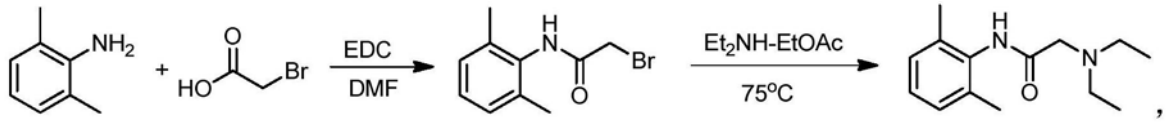
[0012] 3)合成路线3由Adolph C M等(Adolph C M.;J.Org.Chem.,2017,82(11):5959-5965)提供，公开了一种合成路线如下：

[0013] 

,

[0014] 该合成路线以Pt/TiO_2为光诱导催化剂、二乙胺与2,6-二甲基苯基腈酸性条件100瓦汞灯照射下搅拌24小时。反应结束后用氢氧化钠水溶液骤冷反应混合物，并提取产物。该路线合成过程复杂，催化剂价格较高，此外还需汞灯照射，后处理进行柱层析分离，不易进行，不适合工业化生产。

[0015] 4)合成路线4由Shannon S K等(Shannon S K;J.Comb.Chem.,2003,5(6):860-868)提供，公开了一种合成路线如下：

[0016] 

,

[0017] 利用固相合成方法合成了利多卡因，经过四个步骤：(1)通过还原胺化将一级脂肪族或芳香族胺连接到固体载体上；(2)所得仲胺再酰化；(3)用胺置换卤化物；(4)三氟乙酸作介质使载体释放。将所得R-溴酰胺分别用二乙胺和二丙胺与乙酸乙酯(1:1)作为反应物/共溶剂进行置换反应。此路线合成操作繁琐，不易进行，不适合工业化生产。

[0018] 综上所述，在已经被报道的制备利多卡因的技术方法中，主要存在以下问题：

[0019] (1)反应以Pd/C为催化剂或Pt/TiO_2为光诱导催化剂，价格较高，在大规模的工业化生产中成本较高。

[0020] (2)反应需汞灯照射，后处理进行柱层析分离，路线合成过程复杂，反应步骤多，操作繁琐，不适合工业化生产。

[0021] (3)收率低，且反应中用到了强腐蚀性、强刺激性的氯乙酰氯，对环境、操作人员及设备造成较大的危害，操作危险。

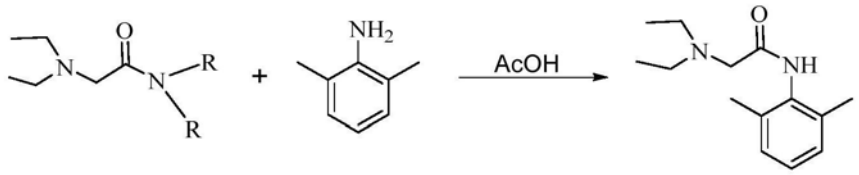
[0022] 鉴于现有技术存在的较多问题，研究寻找一条反应条件温和，操作过程简便，产品收率高、纯度高，生产成本低的适合工业化生产利多卡因的合成方法仍是目前需要解决的问题。

发明内容

[0023] 针对目前利多卡因合成技术存在的问题，本发明提供了一种利多卡因的合成方法。该方法反应条件温和，操作过程简便，生产成本低，所制得的目标产品具有较高的纯度、收率。

[0024] 本发明的具体技术方案如下：

[0025] 一种利多卡因的合成方法，将化合物Ⅲ与化合物Ⅱ2,6-二甲基苯胺反应得化合物Ⅰ利多卡因。反应式如下：

[0026] 

Ⅲ Ⅱ Ⅰ ，

[0027] 其中R为甲基、乙基、正丙基、异丙基中的一种；优选R为乙基。

[0028] 优选地，本发明利多卡因的合成方法，具体包括以下步骤：

[0029] 将化合物Ⅲ、化合物Ⅱ2,6-二甲基苯胺、冰醋酸加入到苯系反应溶剂中，控温反应，反应结束，冷却，加入与苯系反应溶剂等体积的水，用盐酸溶液调节pH值，分出水层，有机层用等体积的盐酸溶液重新萃取，合并水层，水层用氢氧化钠溶液调节pH值，降温搅拌析晶，抽滤，滤饼水洗至中性，干燥，得利多卡因。

[0030] 优选的，在制备利多卡因的过程中，所述化合物Ⅲ与化合物Ⅱ2,6-二甲基苯胺投料摩尔比为1.0:1.1～1.3；其中特别优选1.0:1.2。

[0031] 优选的，在制备利多卡因的过程中，所述2,6-二甲基苯胺与冰醋酸投料摩尔比为1.0:1.5～2.5；其中特别优选1.0:2.0。

[0032] 优选的，在制备利多卡因的过程中，所述反应溶剂为苯、甲苯、氯苯、二甲苯中的一种或其组合；其中特别优选甲苯。

[0033] 优选的，在制备利多卡因的过程中，所述化合物Ⅲ与反应溶剂的投料配比质量体积比为1:3～5。

[0034] 优选的，在制备利多卡因的过程中，所述反应温度为50℃～反应液达到回流状态的温度；其中特别优选100℃。

[0035] 优选的，在制备利多卡因的过程中，TLC检测反应完成，反应时间为2～5h。

[0036] 优选的，在制备利多卡因的过程中，所述盐酸溶液浓度为1～6mol/L；其中特别优选3mol/L。

[0037] 优选的，在制备利多卡因的过程中，所述用盐酸溶液调节pH值为1～3；其中特别优选pH值为2～3。

[0038] 优选的，所述水层用氢氧化钠溶液调节pH值为9～10。

[0039] 优选的，在制备利多卡因的过程中，以质量分数计，所述氢氧化钠溶液浓度为10%～30%；其中特别优选30%。

[0040] 优选的，在制备利多卡因的过程中，所述析晶温度为0～15℃；其中特别优选0～5℃。

[0041] 优选的，在制备利多卡因的过程中，所述析晶时间为1～3h。

[0042] 与现有技术相比，本发明取得的技术效果是：

[0043] (1)起始原料易得，且反应中避免使用了强腐蚀性的物质，反应步骤少，操作简单，适合工业化生产。

[0044] (2)反应速度较快，杂质较少，提高了反应收率和纯度，降低了成本。

附图说明

[0045] 图1本发明实施例1得到的利多卡因HPLC有关物质图谱。

[0046] 图2本发明实施例6得到的利多卡因HPLC有关物质图谱。

[0047] 图3本发明实施例7得到的利多卡因HPLC有关物质图谱。

[0048] 图4本发明实施例8得到的利多卡因HPLC有关物质图谱。

具体实施方式

[0049] 下面通过实施例来进一步说明本发明，应该正确理解的是：本发明的实施例仅仅是用于说明本发明，而不是对本发明的限制，所以，在本发明的方法前提下对本发明的简单改进均属于本发明要求保护的范围。

[0050] 实验所用物料：化合物Ⅲ和化合物Ⅱ2,6-二甲基苯胺可购买，也可参照现有公开的技术制备；其他实验所用物料未标明来源和规格的均为市售分析纯或化学纯。

[0051] 以下各实施例中，未详细描述的各种过程和方法是本领域中公知的常规方法。

[0052] 实施例1

[0053] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g,1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(145.4g,1.2mol)，冰醋酸(144.1g,2.4mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至100℃，反应3h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用3mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用30％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率98.7％，HPLC纯度99.993％。

[0054] 实施例2

[0055] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g,1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(133.3g,1.1mol)，冰醋酸(132.1g,2.2mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至100℃，反应3h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用3mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用30％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率96.3％，HPLC纯度99.925％。

[0056] 实施例3

[0057] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g,1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(157.6g,1.3mol)，冰醋酸(156.1g,2.6mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至100℃，反应3h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用3mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用30％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率98.1％，HPLC纯度99.903％。

[0058] 实施例4

[0059] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g,1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(145.4g,1.2mol)，冰醋酸(108.1g,1.8mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至100℃，反应3h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用3mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水

层，用30％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率96.5％，HPLC纯度99.942％。

[0060] 实施例5

[0061] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g，1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(145.4g，1.2mol)，冰醋酸(180.2g，3.0mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至100℃，反应3h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用3mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用30％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率97.8％，HPLC纯度99.963％。

[0062] 实施例6

[0063] 将2-(二乙胺基)-N,N-二甲基乙酰胺(158.3g，1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(145.4g，1.2mol)，冰醋酸(144.1g，2.4mol)，甲苯(560ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至50℃，反应5h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(560ml)，用3mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(560ml)重新萃取一次，合并水层，用30％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率95.4％，HPLC纯度99.931％。

[0064] 实施例7

[0065] 将2-(二乙胺基)-N,N-二正丙基乙酰胺(214.4g，1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(145.4g，1.2mol)，冰醋酸(144.1g，2.4mol)，甲苯(930ml)加入到3L三口烧瓶中，加热至100℃，反应3h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(930ml)，用6mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(930ml)重新萃取一次，合并水层，用30％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率96.6％，HPLC纯度99.939％。

[0066] 实施例8

[0067] 将2-(二乙胺基)-N,N-二异丙基乙酰胺(214.4g，1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(145.4g，1.2mol)，冰醋酸(144.1g，2.4mol)，氯苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至回流，反应2h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用3mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，氯苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用30％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率97.2％，HPLC纯度99.918％。

[0068] 实施例9

[0069] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g，1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(145.4g，1.2mol)，冰醋酸(144.1g，2.4mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至50℃，反应6h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用1mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用10％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率95.4％，HPLC纯度99.902％。

[0070] 实施例10

[0071] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g，1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(121.2g，

1.0mol)，冰醋酸(84.1g，1.4mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至50℃，反应7h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用1mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用10％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率88.4％，HPLC纯度99.801％。

[0072] 实施例11

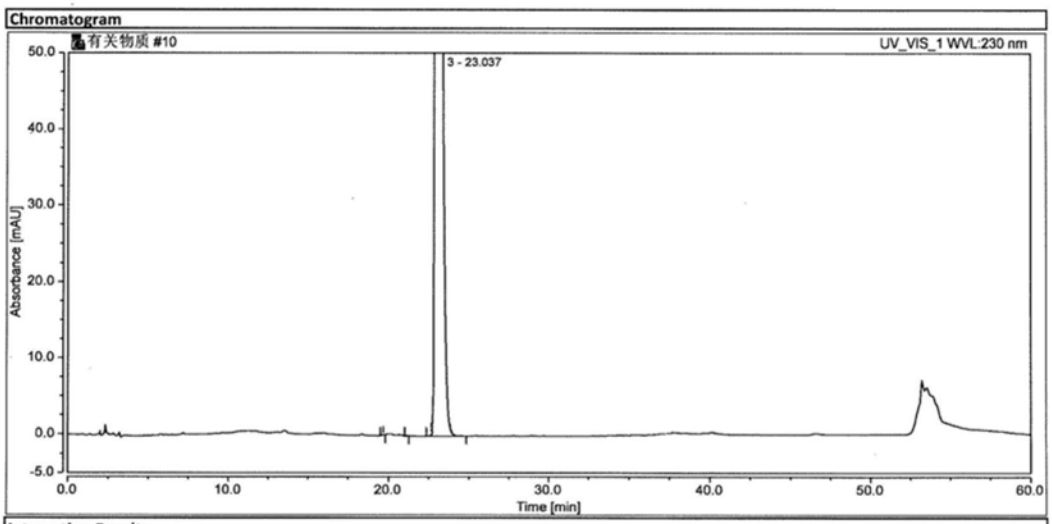
[0073] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g，1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(169.7g，1.4mol)，冰醋酸(168.1g，2.8mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至100℃，反应6h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用1mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用10％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率90.4％，HPLC纯度99.721％。

[0074] 实施例12

[0075] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g，1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(145.4g，1.2mol)，冰醋酸(216.2g，3.6mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至100℃，反应4h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用1mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用10％氢氧化钠溶液调节pH值为9～10，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率94.2％，HPLC纯度99.704％。

[0076] 实施例13

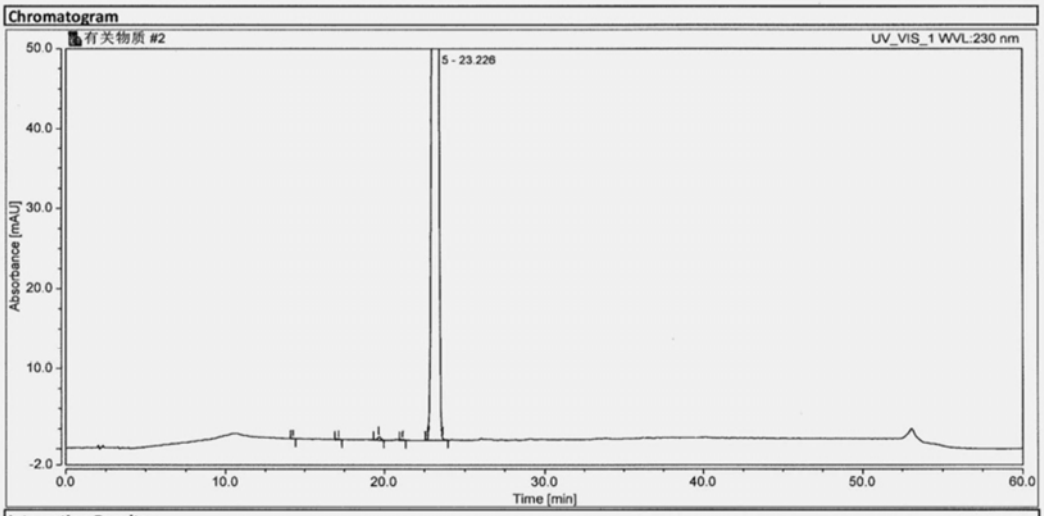
[0077] 将2-(二乙胺基)-N,N-二乙基乙酰胺(186.3g，1.0mol)、2,6-二甲基苯胺(145.4g，1.2mol)，冰醋酸(144.1g，2.4mol)，甲苯(745ml)加入到2L三口烧瓶中，加热至100℃，反应3h，TLC检测反应完成。冷却至室温，加入溶剂等体积的水(745ml)，用3mol/L盐酸溶液调节pH值为2～3，分出水层，甲苯层用等体积的1mol/L盐酸溶液(745ml)重新萃取一次，合并水层，用30％氢氧化钠溶液调节pH值为8，降温至0～5℃，搅拌析晶2h，抽滤，滤饼水洗至中性，50℃干燥6h，得利多卡因，收率92.7％，HPLC纯度99.826％。



Integration Results

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Asymmetry	Resolution	Plates
1	19.690	0.008	0.052	0.004	0.80	5.95	111297
2	21.107	0.005	0.032	0.003	1.31	6.44	122692
3	23.037	170.076	671.891	99.993	1.64	n.a.	65611
Total:		170.088	671.975	100.00	3.75		

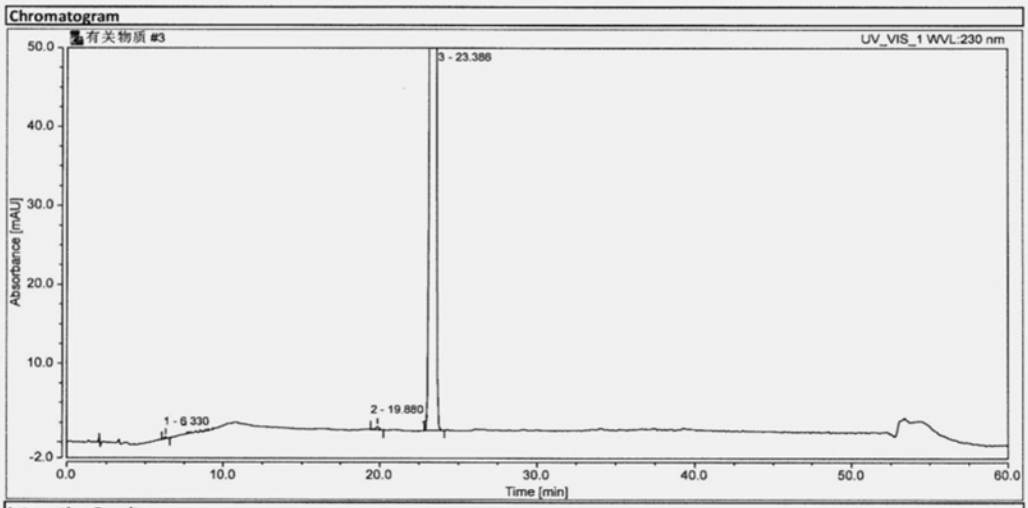
图1



Integration Results

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Asymmetry	Resolution	Plates
1	14.256	0.007	0.037	0.004	0.99	9.43	33843
2	17.129	0.014	0.075	0.009	1.05	8.45	51854
3	19.706	0.084	0.415	0.051	0.97	5.08	64470
4	21.146	0.009	0.060	0.006	1.16	6.85	107849
5	23.226	165.635	715.309	99.931	0.91	n.a.	69794
Total:		165.749	715.895	100.00	5.08		

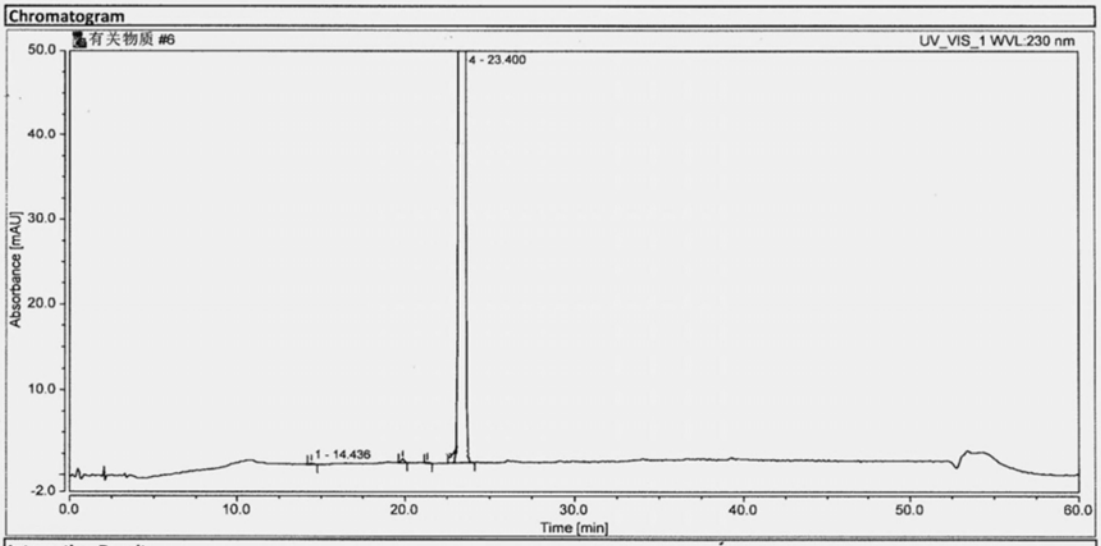
图2



Integration Results

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Asymmetry	Resolution	Plates
1	6.330	0.033	0.225	0.017	1.00	51.84	15480
2	19.880	0.089	0.413	0.044	0.97	10.43	61481
3	23.386	202.224	883.275	99.939	0.96	n.a.	69943
Total:		202.347	883.914	100.00	2.93		

图3



Integration Results

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Asymmetry	Resolution	Plates
1	14.436	0.028	0.138	0.018	1.23	17.85	40245
2	19.880	0.085	0.413	0.054	1.02	4.70	60319
3	21.340	0.015	0.078	0.010	1.32	6.32	81612
4	23.400	157.258	688.245	99.918	0.95	n.a.	69763
Total:		**157.386**	**688.874**	**100.00**	**4.52**		

图4